

Tiêm riêng biệt 10 µl dung dịch chuẩn và thử, ghi lại sắc ký đồ. Tính phần trăm mỗi tạp chất theo công thức:

$$P(\%) = (10C/FA)(r_i/r_s)$$

trong đó:

C: Nồng độ omeprazol trong dung dịch chuẩn (µg/ml);

F: Hệ số đáp ứng tương đối ($F = 1,6$ đối với những pic có thời gian lưu tương đối khoảng 0,33; $F = 3,1$ đối với những pic có thời gian lưu tương đối khoảng 0,64; $F = 1$ đối với những tạp còn lại);

A: Lượng omeprazol (mg) trong lượng mẫu dùng để pha dung dịch thử, tính được từ kết quả định lượng;

r_i : Diện tích của mỗi pic tạp trên sắc ký đồ của dung dịch thử;

r_s : Diện tích pic omeprazol trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn;

Yêu cầu: Mỗi tạp chất không được quá 0,5 % và tổng tất cả các tạp chất không được quá 2,0 %.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung môi pha loãng: Hòa tan 7,6 g natri tetraborat (TT) trong 800 ml nước. Thêm 1 g natri edetat (TT), điều chỉnh đến pH $11,0 \pm 0,1$ bằng dung dịch natri hydroxyd 50 %. Chuyển dung dịch này vào bình định mức 2000 ml, thêm 400 ml ethanol (TT), pha loãng với nước đến định mức.

Dung dịch A: Hòa tan 6 g glycin trong 1500 ml nước, điều chỉnh đến pH 9,0 bằng dung dịch natri hydroxyd 50 % và pha loãng với nước vừa đủ 2000 ml, lọc.

Dung dịch B: Acetonitril - metanol (85 : 15).

Pha động: Hỗn hợp dung dịch A và dung dịch B theo chương trình dung môi như chỉ dẫn ở phần Điều kiện sắc ký (điều chỉnh nếu cần).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan (bằng cách siêu âm) một lượng omeprazol chuẩn trong dung môi pha loãng để được dung dịch có nồng độ khoảng 0,2 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột tương ứng với khoảng 20 mg omeprazol vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml dung môi pha loãng, siêu âm trong 15 min, thêm cùng dung môi đến định mức.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (4,6 mm × 15 cm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 305 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl

Thời gian và pha động có thể thay đổi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 20	88 → 40	12 → 60
20 - 21	40 → 88	60 → 12
21 - 25	88	12

Cách tiến hành: Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi hiệu lực của cột được xác định bằng dung dịch chuẩn

có số đĩa lý thuyết không dưới 20.000, hệ số đối xứng không được lớn hơn 2 hoặc nhỏ hơn 0,8 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic omeprazol trên sắc ký đồ thu được trong 6 lần tiêm nhắc lại không lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng omeprazol, $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, dựa vào diện tích pic omeprazol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của omeprazol chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

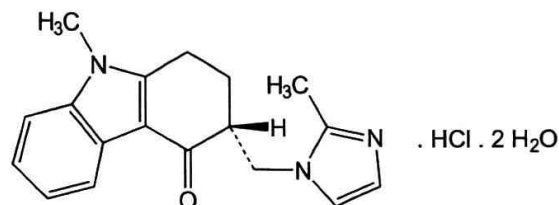
Loại thuốc

Thuốc chống loét dạ dày, tá tràng, ức chế bơm proton.

Hàm lượng thường dùng

10 mg, 20 mg, 40 mg.

ONDANSETRON HYDROCLORID



$C_{18}H_{19}N_3O \cdot HCl \cdot 2H_2O$

P.t.l: 365,9

Ondansetron hydroclorid là (3RS)-9-methyl-3-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-4-on hydroclorid dihydrat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{18}H_{19}N_3O \cdot HCl$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc trắng ngà. Tan trong methanol; hơi tan trong nước và ethanol 96 %; khó tan trong isopropanol và dicloromethan; rất khó tan trong aceton, cloroform và ethyl acetat.

Định tính

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của ondansetron hydroclorid chuẩn.

B. Hòa tan 20 mg chế phẩm trong 2 ml nước, thêm 1 ml dung dịch acid nitric 2 M (TT), lọc. Dịch lọc phải cho phản ứng (A) của ion clorid (Phụ lục 8.1).

Tạp chất D

• Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 2,72 g kali dihydrophosphat (TT) trong 900 ml nước, điều chỉnh đến pH 5,4 bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT) và thêm nước vừa đủ 1000 ml. Lọc và đuổi khí.

Pha động: Dung dịch đệm - acetonitril (80 : 20).

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 0,4 µg/ml tạp chất D chuẩn của ondansetron trong pha động.

Dung dịch phù hợp hệ thống: Dung dịch chứa 0,6 µg/ml tạp chất D chuẩn của ondansetron và 1 µg/ml tạp chất C chuẩn của ondansetron trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là các hạt silica gel liên kết hóa học với các nhóm nitril (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 328 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phù hợp hệ thống, độ phân giải giữa pic tạp chất C và pic tạp chất D ít nhất là 1,5; thời gian lưu tương đối của tạp chất C so với tạp chất D khoảng 0,8. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, số đĩa lý thuyết tính trên pic tạp chất D không nhỏ hơn 400 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tạp chất D thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của tạp chất D trong chế phẩm dựa vào diện tích pic tạp chất D trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu và nồng độ của tạp chất D chuẩn trong dung dịch đối chiếu.

Giới hạn:

Tạp chất D: Không được quá 0,10 %.

Ghi chú:

Tạp chất D: 9-Methyl-3-methylen-1,2,3,9-tetrahydro-4H-*is*-bazol-4-on.

L'ap chất liên quan

Phương pháp 1

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Cloroform - ethyl acetat - methanol - amoniac (90 : 50 : 40 : 1).

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 12,5 mg/ml chế phẩm trong methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu gốc: Dung dịch chứa 0,25 mg/ml ondansetron chuẩn trong methanol (TT).

Pha loãng dung dịch đối chiếu gốc bằng methanol (TT) để được các dung dịch sau:

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 50 µg/ml ondansetron hydroclorid chuẩn trong methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 25 µg/ml ondansetron chuẩn trong methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch chứa 12,5 µg/ml ondansetron chuẩn trong methanol (TT).

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 12,5 mg/ml hỗn hợp ondansetron chuẩn để thử độ phân giải trong methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl dung dịch thử, các dung dịch đối chiếu (1), (2), (3) và dung dịch

phân giải. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 3/4 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để dung môi bay hơi hết và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

So sánh độ đậm của bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử với các vết chính trên sắc ký đồ của các dung dịch đối chiếu: Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử có R_f tương ứng với vết phụ cao nhất trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải không được lớn hơn hoặc đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,4 %) và không có vết phụ nào khác trên sắc ký đồ của dung dịch thử lớn hơn hoặc đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch phân giải cho 3 vết tách rõ rệt.

Ghi chú: Hỗn hợp ondansetron chuẩn để thử độ phân giải là ondansetron hydroclorid chứa 0,4 % tạp chất A và 0,4 % 6,6'-methylen bis-[(1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-[(2-methyl-1*H*-imidazol-1-yl)-methyl]-4*H*-carbazol-4-on).

Phương pháp 2

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 3,12 g natri dihydrophosphat (TT) trong 900 ml nước, điều chỉnh đến pH 5,4 bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT) và thêm nước vừa đủ 1000 ml. Lọc và đuổi khí.

Pha động: Dung dịch đệm - acetonitril (50 : 50).

Dung dịch thử: Hòa tan 45 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 90 µg/ml ondansetron hydroclorid chuẩn trong pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 90 µg/ml ondansetron hydroclorid chuẩn và 20 µg/ml tạp chất A chuẩn của ondansetron trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là các hạt silica gel liên kết hóa học với các nhóm nitril (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 216 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), thời gian lưu tương đối của tạp chất A so với ondansetron khoảng 1,1; độ phân giải giữa pic tạp chất A và pic ondansetron không nhỏ hơn 1,5. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), hệ số đối xứng của pic ondansetron không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic ondansetron thu được từ 5 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 1,5 %.

Tính hàm lượng phần trăm của mỗi tạp chất trong chế phẩm, nếu có, dựa vào diện tích pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic ondansetron trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), nồng độ của ondansetron trong dung dịch đối chiếu (1). Chia diện tích pic tạp chất cho hệ số đáp ứng tương đối (F) nếu có.

Thời gian lưu tương đối, hệ số đáp ứng tương đối và giới hạn phần trăm của các tạp chất được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1

Tạp chất	Thời gian lưu tương đối	Hệ số đáp ứng tương đối (F)	Giới hạn (%)
Tạp chất C	0,32	1,2	0,2
Tạp chất D*	0,34	-	0,1
Imidazol	0,49	0,3	0,2
2-methylimidazol	0,54	0,4	0,2
Ondansetron	1	-	-
Tạp chất A	1,10	0,8	0,2
Tạp chất chưa xác định	-	1,0	0,1
Tổng	-	-	0,5

* Xác định trong phép thử tạp chất D

Ghi chú:

Tạp chất A: 3-[(Dimethylamino)methyl] -9-methyl -1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-4-on hydroclorid.

Tạp chất C: 9-Methyl-1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-4-on.

Nước

Từ 9,0 % đến 10,5 % (Phụ lục 10.3).

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, dung dịch thử và các dung dịch đối chiếu, điều kiện sắc ký và yêu cầu kiểm tra tính phù hợp của hệ thống như mô tả ở phần Tạp chất liên quan (phương pháp 2).

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1). Tính hàm lượng phần trăm của ondansetron hydroclorid, $C_{18}H_{19}N_3O.HCl$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic ondansetron thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của $C_{18}H_{19}N_3O.HCl$ trong ondansetron hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, ở 25 °C.

Loại thuốc

Thuốc chống nôn, đối kháng thụ thể 5-HT₃.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM ONDANSETRON

Là dung dịch vô khuẩn của ondansetron hydroclorid trong nước để pha thuốc tiêm hoặc của ondansetron trong nước để pha thuốc tiêm có thêm acid hydrocloric để hỗ trợ hòa tan.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy” (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng ondansetron, $C_{18}H_{19}N_3O$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

pH

pH của chế phẩm phải từ 3,3 đến 4,0 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất D

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 2,72 g kali dihydrophosphat (TT) trong 900 ml nước, điều chỉnh đến pH 5,4 bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT) và thêm nước vừa đủ 1000 ml. Lọc và đuổi khí.

Pha động: Dung dịch đệm - acetonitril (80 : 20), điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Dung dịch thử: Lấy một lượng thể tích chế phẩm tương ứng với 10 mg ondansetron vào bình định mức 25 ml và thêm pha động đến vạch, trộn đều.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 0,4 µg/ml tạp chất D chuẩn của ondansetron trong pha động.

Dung dịch phù hợp hệ thống: Dung dịch chứa 0,6 µg/ml tạp chất D chuẩn của ondansetron và 1 µg/ml tạp chất C chuẩn của ondansetron trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là các hạt silica gel liên kết hóa học với các nhóm nitril (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 328 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phù hợp hệ thống, thời gian lưu tương đối của tạp chất C so với tạp chất D khoảng 0,8; độ phân giải giữa pic tạp chất C và pic tạp chất D không nhỏ hơn 1,5. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, số đĩa lý thuyết tính trên pic tạp chất D không nhỏ hơn 400 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tạp chất D thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của tạp chất D trong chế phẩm dựa vào diện tích pic tạp chất D trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu, nồng độ của tạp chất D chuẩn trong dung dịch đối chiếu và nồng độ của ondansetron trong thuốc tiêm (được xác định ở phần Định lượng).

Giới hạn:

Tạp chất D: Không được quá 0,12 %.

Ghi chú:

Tạp chất D: 9-Methyl-3-methylen-1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-4-on.